

## 22<sup>nd</sup> Colours of Sepsis, Ostrava 2020

### Sepse a biopsie ledvin, jejich barvou jsou květy begonie

Eva Honsová

Pracoviště klinické a transplantační patologie

Transplantcentrum IKEM

*eva.honsova@ikem.cz*





## Sepse a biopsie ledvin, jejich barvou jsou květy begonie

**Michel Bégon** (1638–1710) z rodiny, která několik generací sloužila na francouzském královském dvoře. Bégon v letech 1682–84 navštívil ostrovy v Karibiku. Na Martiniku se setkal a spřátelil s francouzským přírodovědcem **Charlesem Plumierem**. Plumier po něm pojmenoval rod Begonia a Linné později toto jméno převzal.

(sestřenice manželkou J.B. Colberta;– ministrem námořnictva byl Colbertův syn, ministrem zahraničí Colbertův bratr).







květomluva:

**Begonie: DEJ SI POZOR !**



# Sepse a biopsie ledvin

## **1. Seps:**

AKI, šoková ledvina (bez biopsie)

## **2. Zánět mimo ledvinu s rizikem sepse nebo je seps skrytá:**

**Biopsie** ledvin upozorní na sepsi

## **3. Zánět v ledvině vede k sepsi**

Biopsie zřídka, obvykle u pacientů po transplantaci ledviny

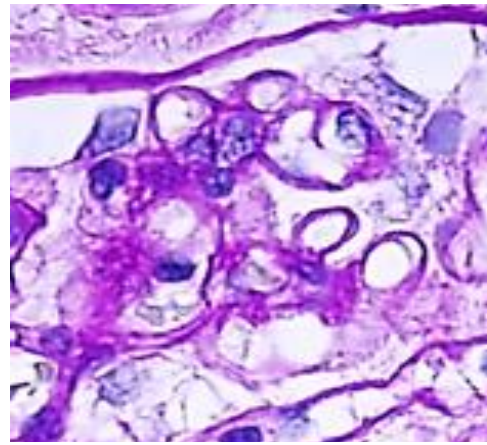
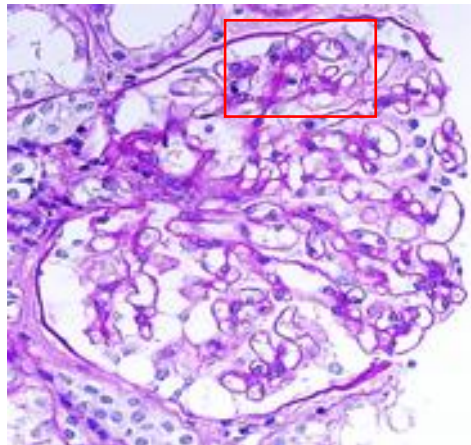
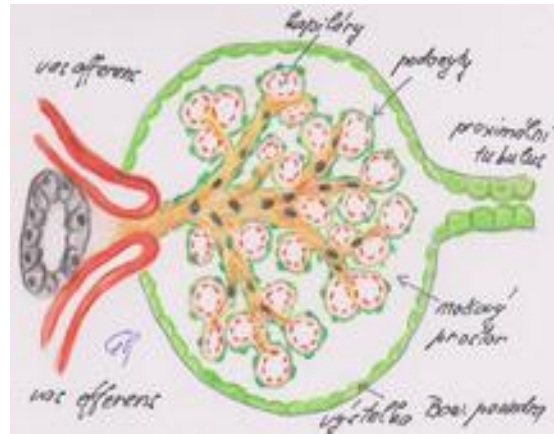
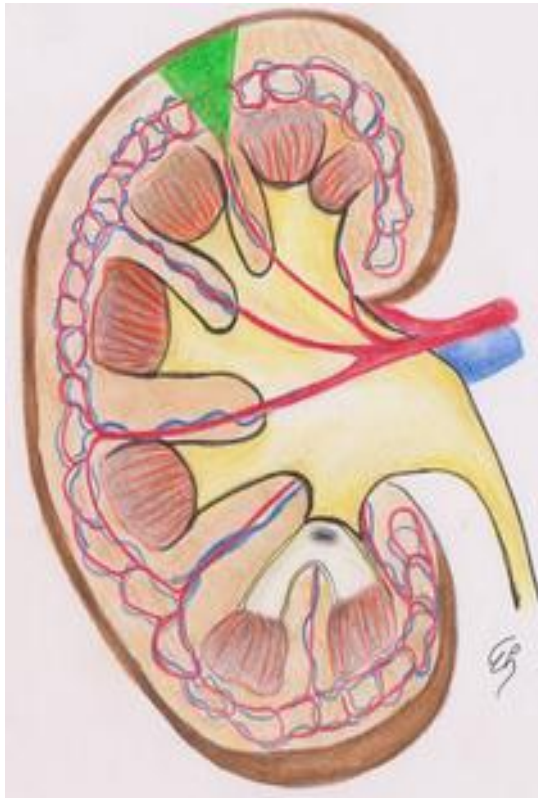
## **4. Zánětlivá onemocnění napodobující sepsi**

## **5. Léčba**

některých agresivních GN zvyšuje riziko sepse



# Anatomie a schéma glomerulu

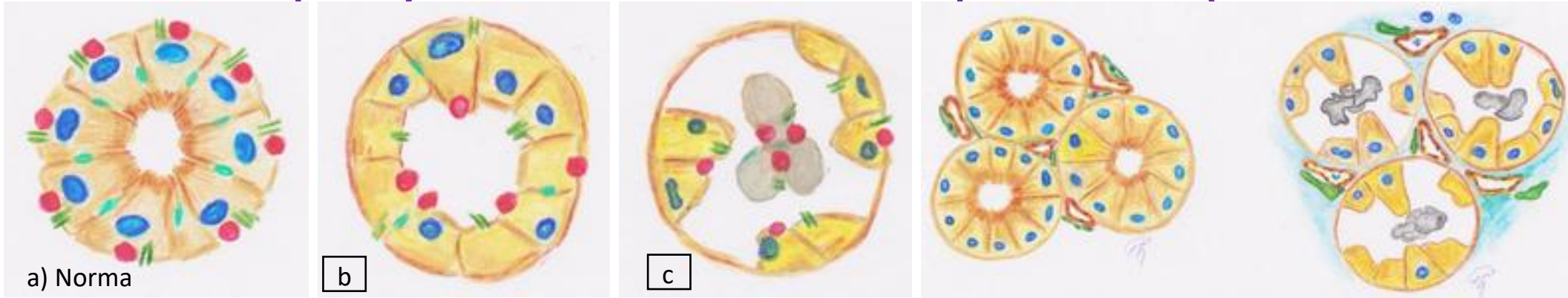


anatomie cévního zásobení: **nejsou kolaterály!!!**

***jakýkoli blok = infarkt***, stenosa arterie = ischemie periferie

poškození glů má hluboký ***dopad na intersticium a dřeň***

# 1. Klíčové aspekty akutního tubulárního poškození (tzv. šoková ledvina)



a) Norma

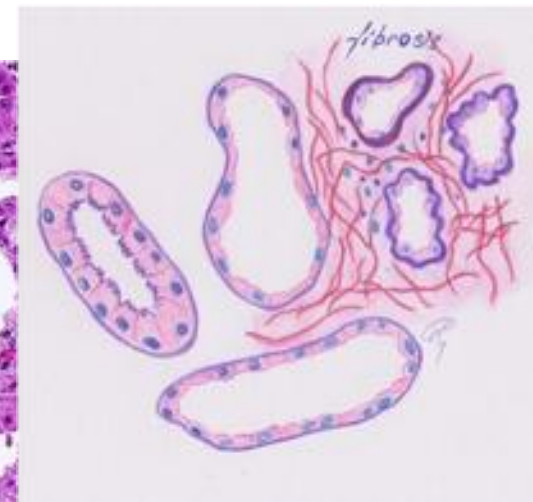
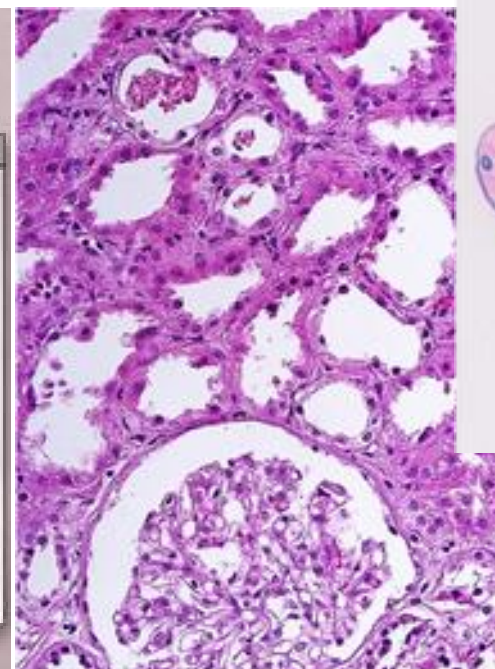
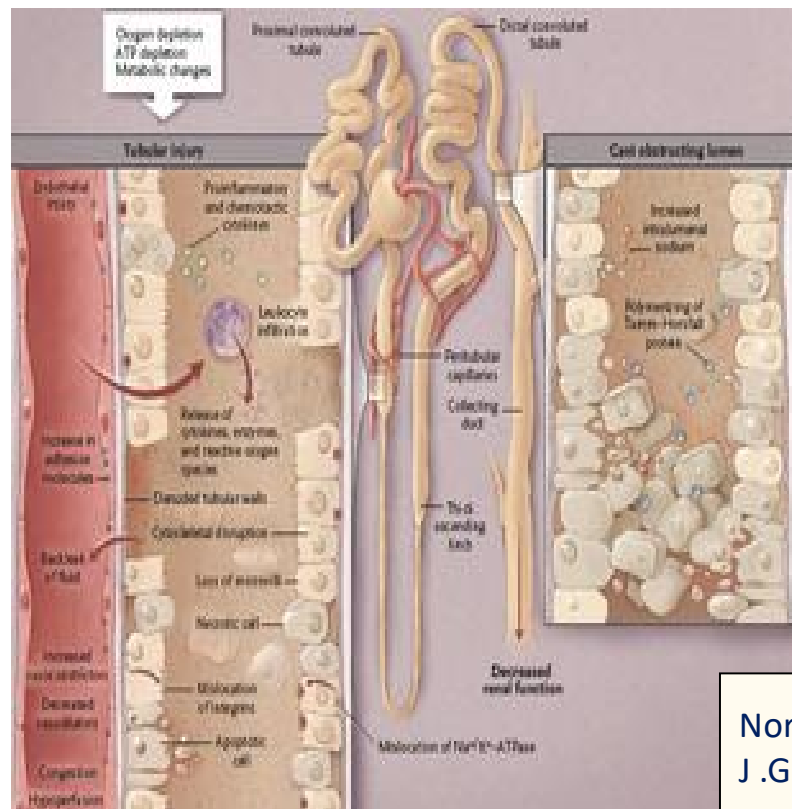
b

c

b) Ischémie: ztráta cytoskeletální integrity a polaritý bb, chybná lokalizace adhesivních molekul

a membránových proteinů

c) Apoptóza, nekróza



## AKI a seps:

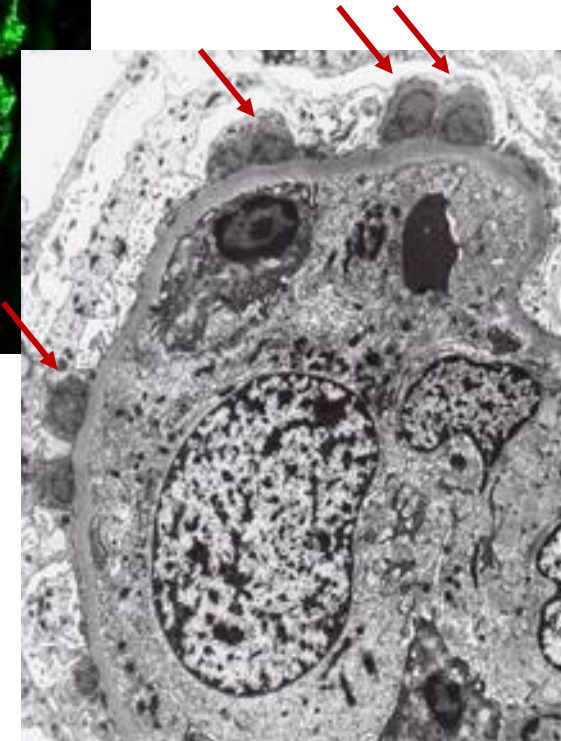
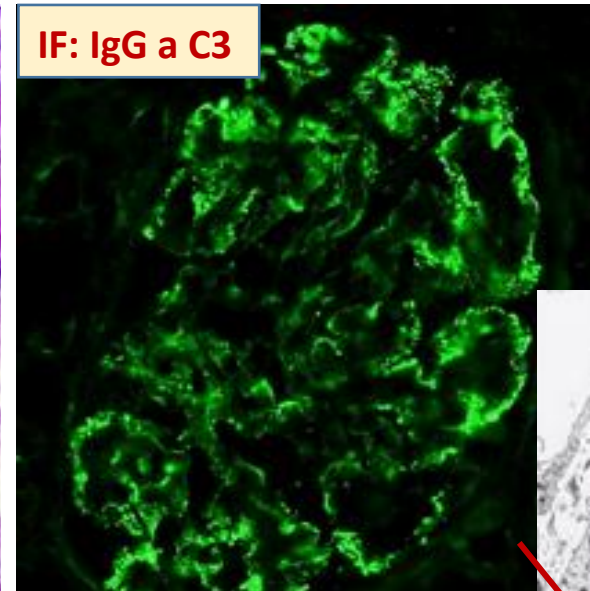
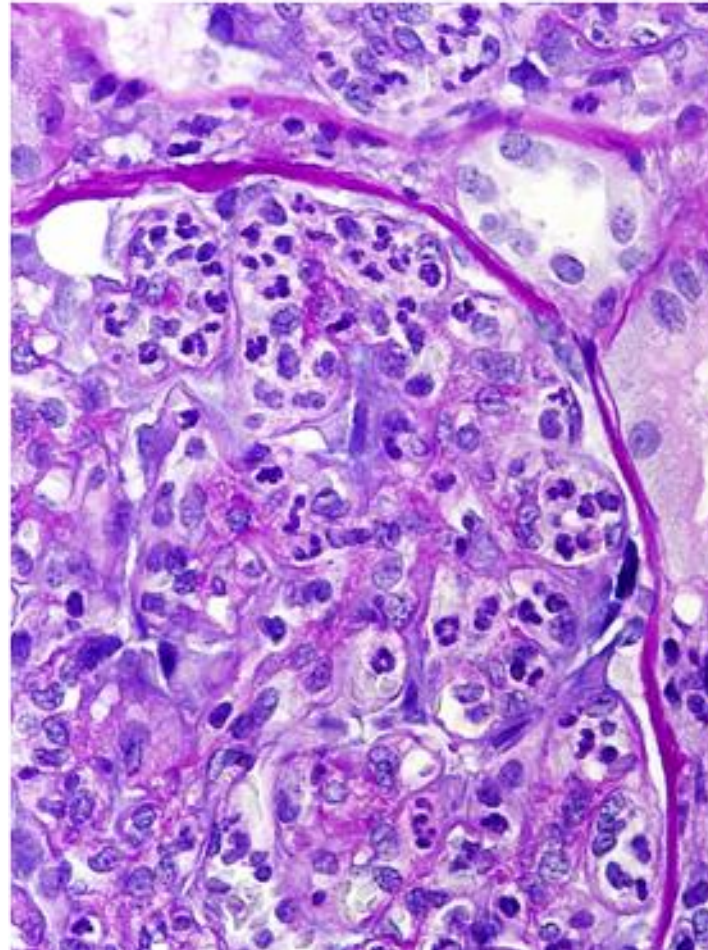
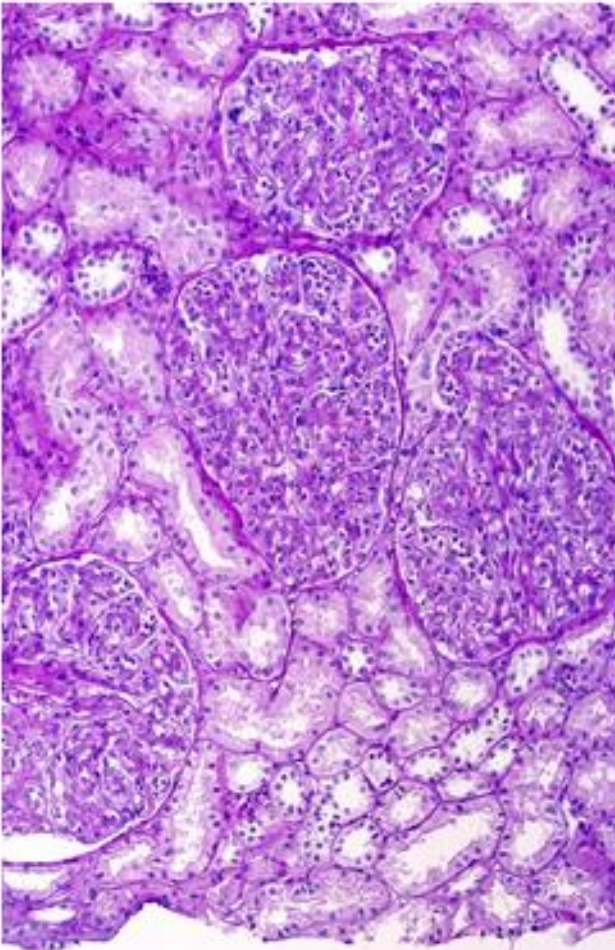
- Resistance a tolerance
- Přepnutí na Warburg metabolismus (strategie přežití)
- Reprogramování metabolismu jako odpověď na zánět je klíčové pro určení buněčných reakcí, omezení buněčné smrti a určení fenotypu reparace

Norbert Lameire et al. Acute renal failure. Lancet 2005;365:417-430.  
J.G. Abuelo. N Engl J Med 2007;357:797:805.



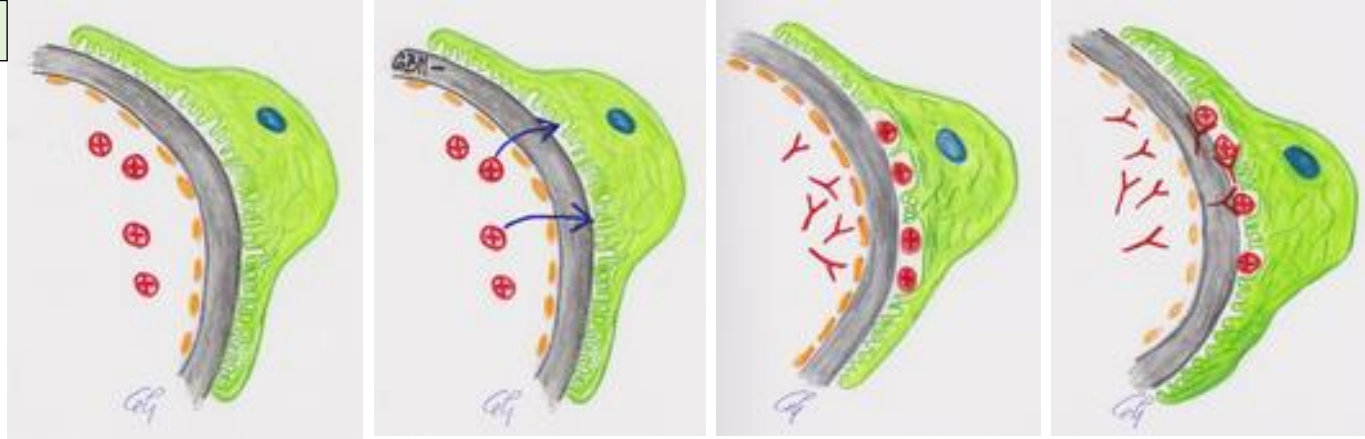
## 2. *Biopsie* ledvin upozorní na sepsi

- Klasické onemocnění spojované s infekcí: **postinfekční/poststreptokoková GN**
- Postinfekční GN (PIGN): imunitně mediované onem.: **nonrenální bakteriální infekce**, typicky u dětí
- Nejběžnější příčina akutní nefritidy, incidence se odhaduje, mnoho subklinických případů, 470 000/rok



# Patogeneze PIGN a změna epidemiologie

Planted antigen



- PIGN: imunologicky mediované onem.; není model
- Strep. antigeny z krve jsou zachyceny v glu a zůstávají zde
- Pro antigen je výhodné mít kladný náboj (cationic pyrogenic exotoxin B), snadno projdou GBM „humps“ jsou vidět časně v průběhu GN; později: cirkulující IK
- V rozvinutém světě: pokles dětských postinfekčních GN
- Změna životních podmínek, ATB (fluorizace snižuje expresi faktorů virulence Strep.)
- Shift v epidemiologii**: významné procento případů postihuje dospělé
- Bakteriologie** u dospělých PIGN je také odlišná
- Během 90. let v Japonsku a později v US: GN doprovázející Stafylokokové infekce (MRSA *Stafylococcus aureus* methicilin rezistentní)
- Rizikové faktory: DM, alkohol, **věk sám o sobě** je důležitý rizikový faktor
- před 40 lety **4 %-6%** případů dospělých s PIGN (starší 65 let)
- V současnosti: **34%**



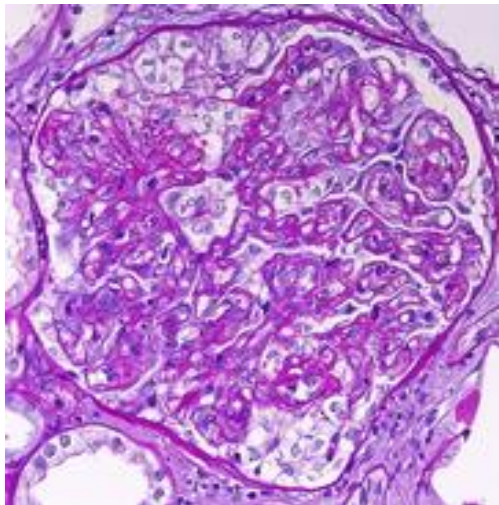
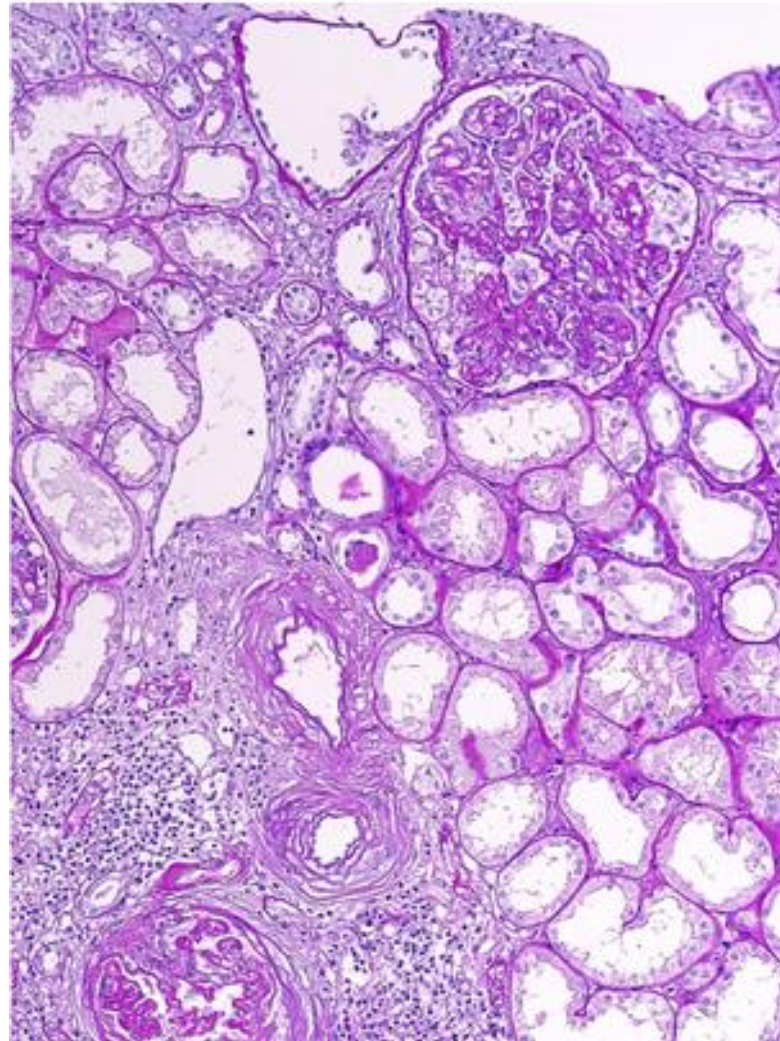
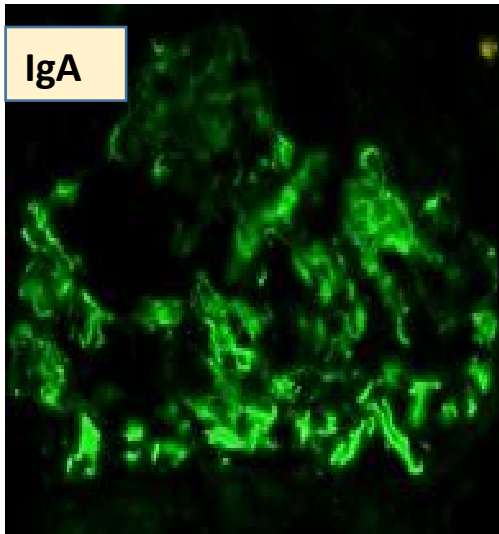
# Parainfekční GN doprovázející stafylokokové infekce

- **Rozdílná klinická prezentace:**
- Známky infekce u starých lidí: často nespecifické
- *Horečka chybí u 30% pacientů, oddálení dg.*
- *Infekce může být skrytá/nerozpoznána*
- Dominující klinikou jsou **příznaky exacerbovaného srdečního selhávání** (snížená schopnost manipulovat se solí a vodou kvůli akutní GN)
- **Typický pacient:** starší 65 let, DM, se zhoršením renální funkce nebo s akutním selháním
- **Léčba: dospělí:** kompletní uzdravení GN pouze 44%; a pouze 22% ve věku nad 65 let
- není benigní onemocnění



# Morfologie: IgA dominantní parainfekční GN

Begonie:  
DEJ SI POZOR !

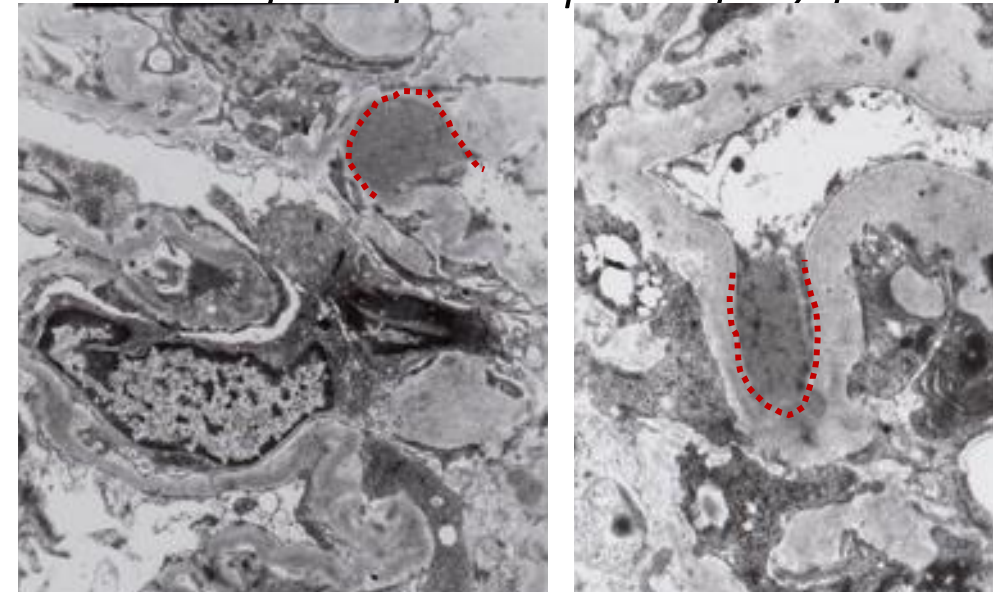


*Jiná dif. dg.:* IgA GN

Morfologie vaskulární patologie

***Obtížná interpretace:***

1. IgA GN
2. DM a IgA GN + vaskulární/hypertenzní nefroskleróza
3. *Víc než jedna příčina způsobuje dysfunkci*



**Léčba:** infekce, IS nebo steroidy: riziko závažné sepse s úmrtí



# Case report

Muž 40 let


Stavební dělník z Ukrajiny

Klinická dg.: akutní selhání ledvin s anurií

Bez anamnézy

ANCA negative.

4262/14

 **Všeobecná fakultní nemocnice v Praze**  
Klinika nefrologie VFN a I.LF UK  
Přednost: prof. MUDr. Vladimír Tesáf, DrSc., MBA Primář: MUDr. Jana Lachmanová

**Lékařská zpráva**

Jméno: [redacted] Kód ZP.: 111  
Bydliště: Městská 104, 261 01 Příbram 1, tel. 775 635 421 Chor.: 008585/14  
Hospitalizován od: 22.05.14 10:44 do: [redacted]

23.5.2014, 8:30 hod, provedena renální biopsie vlevo, pod USG kontrolou, 1 vzpich/1 vzorek, + cDNA.

**Anamnéza:**  
MA: Pacientka se seronegativní RA, se smíšeným močovým nálezem, byla přijata k provedení renální biopsie  
RA: otec 70 let - hypertenze, matka 70 let - hypertenze, po thyroidektomií, sestřička z matčiny strany - RA, bratranec z matčiny strany - RA, +64 na ca plic, dcera 19 let - artralgie, pozit. ANA, elevace CRP - zatím bez dg.  
QA: v dětství 3x spála, v dospívání anginy  
9/13 - astma bronchiální  
dyslipidémie na terapii statinem  
10/13 - revmatoidní artritida seronegativní  
11/13 - dg osteoporóza (lumb. obrátce v pásmu porůzy, v prox. femuru pásmo osteopenie), indik. k antiresorbční terapii  
1/14 - die scélní skeletu solitární ložisko zvýšené akumulace v HDP v 5 žebnu vlevo pářavertebrální, susp. z meta eto  
- die PET/CT 1/14 fyziologická distribuce metabolismu glukózy, bez známek patologie  
5/14 - koloskopie s normálním nálezem  
operace - HYE+AE 2006, TVT 2007  
úrazy - stp. amputaci dist. článku palce LHK  
PSA: bydlí s dětmi, pracuje jako zdravotní sestra u praktického lékaře (tč. PN)  
Abusus: nekouří asi od r.1999, předtím cigláren, alkohol praktický napje  
AA: chloramin, Metoject - lokální kožní reakce  
QA: menopauza, 2 gravidity, 2 porodů - druhý s.C., stp. HyE a AE 2006 pro cysty na ovarích a myomatózu dělohy, tč. na hormonální substituici, pravidelně kontrolována vt. mamografie (poslední 1/14)  
Chron. medicace: Trexan 2,5mg tbl 3-0-3 pouze ve středu, Prednison 5mg tbl střída 1,5 a 2 tbl, Acidum folicum tbl pouze ve čtvrtek, Kalium chloratum tbl 1-0-1, Milurit 300mg tbl 1-0-0, Rosuocard 20mg tbl 0-0-1, Vigantol gt 3 kapky denně, Apo-ome 20mg cps 1-0-1, Celebrex 100mg tbl dle potřeby při bolesti, Calcichew D3 tbl 0-0-1, Oestropel 1,25g denně, Ventolin 3x denně 1 vdech  
doporučující pracoviště: RÚ

NO: Coa 3 roky intermitentně bolesti a otoky drobných ručních kloubů. Od 10/13 nereagovaly na analgetika, vyšetřena na revmatologii, stav uzavřen jako seronegativní revmatoidní artritida, léčena kortikoidy a metotrexátem. Při pokusu o detakci KS opět potíže, byla odeslána do RÚ k vyšetření a zvážení změny terapie. Die rig periartikulární porůza s rozšířením měkkých tkání (RA 1.st7), die usg výpotek 2. a 3 prstu, podány NSAID s dobrým efektem. Terapie zatím neměněna.  
Současné zjištěn smíšený močový nález s 2-gramovou proteinurií, proto odeslána k renální biopsii.

**Dg.souhm:**  
Smíšený močový nález s proteinurií 2g/d, eryU 70/u, normální renální funkce - IgAN x MPGN x FSGS či jiná chron. GN  
Seronegativní revmatoidní artritida na terapii kortikoidy a metotrexátem dg. 10/13  
Dyslipidémie na terapii statinem  
Hyperurikémie na terapii allopurinolem  
Astma bronchiální na terapii  
Osteoporóza kombinované etiologie (die dok. postmenopauzální a sek. při kortikoterapii), indik. k antiresorbční terapii  
Stp. hysterektomií s adnexektomií 2006

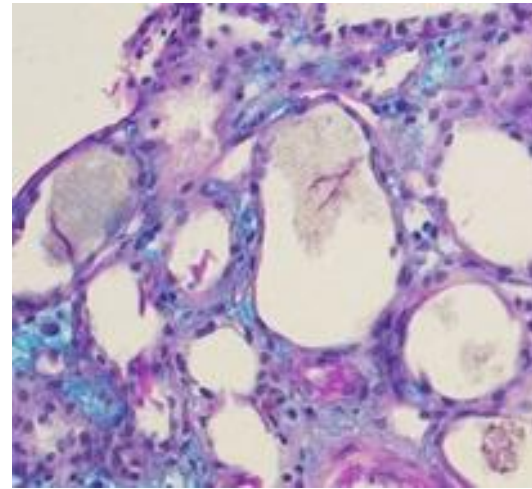
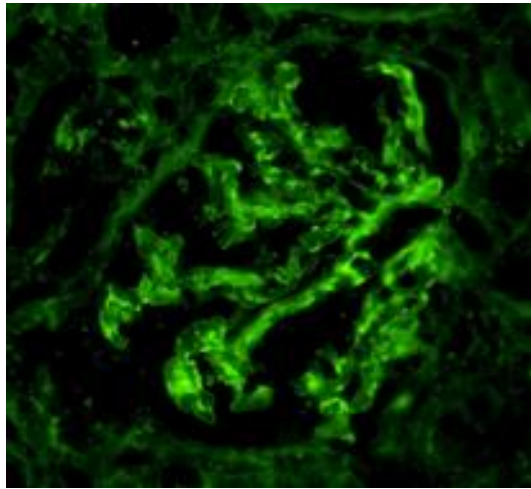
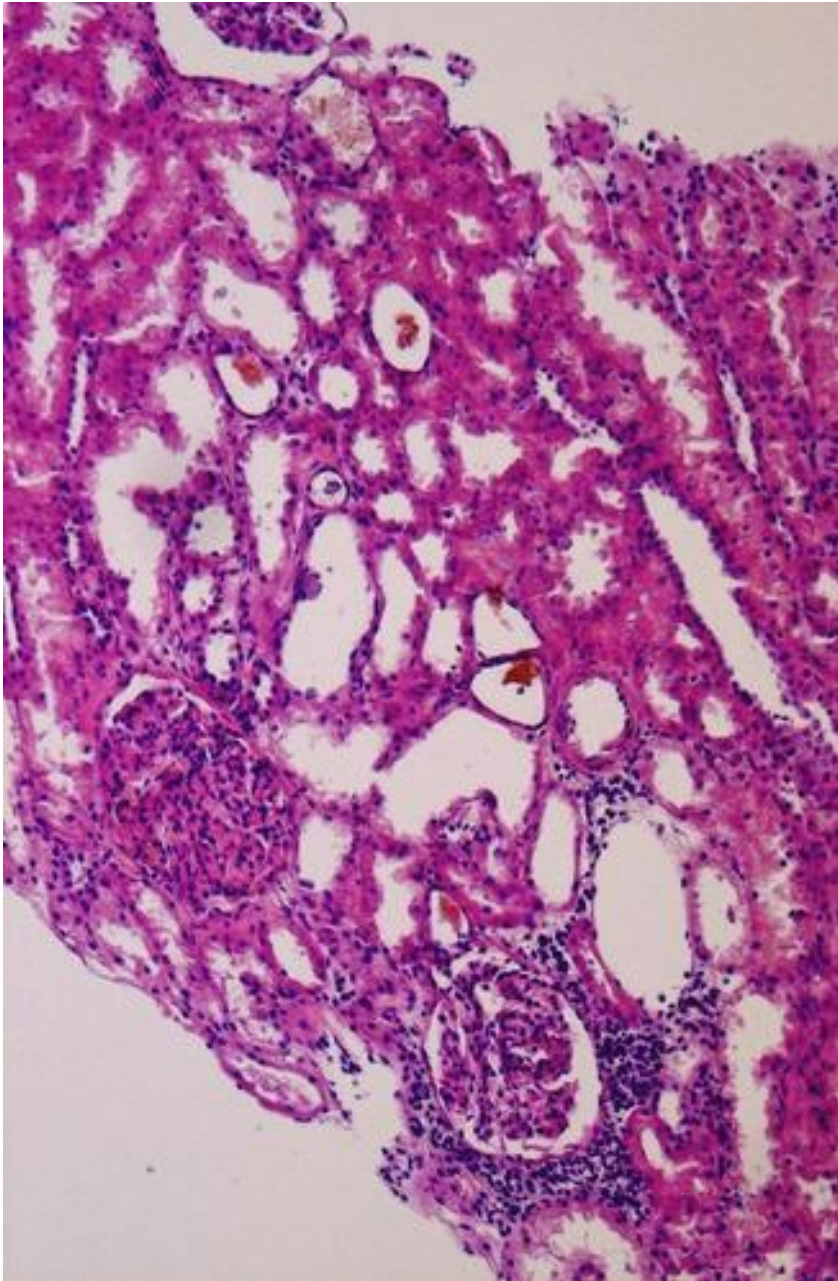
dr. Maizerová  
23.5.14 16:30

**FLUORESCENCE**  
Kráje: [redacted]  
Barvi: [redacted]  
Mondová: [redacted]  
+ELH

U nemocnice: 00064165, tel:224961111, www.vfn.cz strana 1 z 1

23-05-2014 Materiál přijal: [redacted]





### **Acute tubular injury**

Red blood cells in tubules

Inflammation in the intersticium and also in the gli with neutrophils

IgA and C3 in the mesangium

### **Pathological diagnosis:**

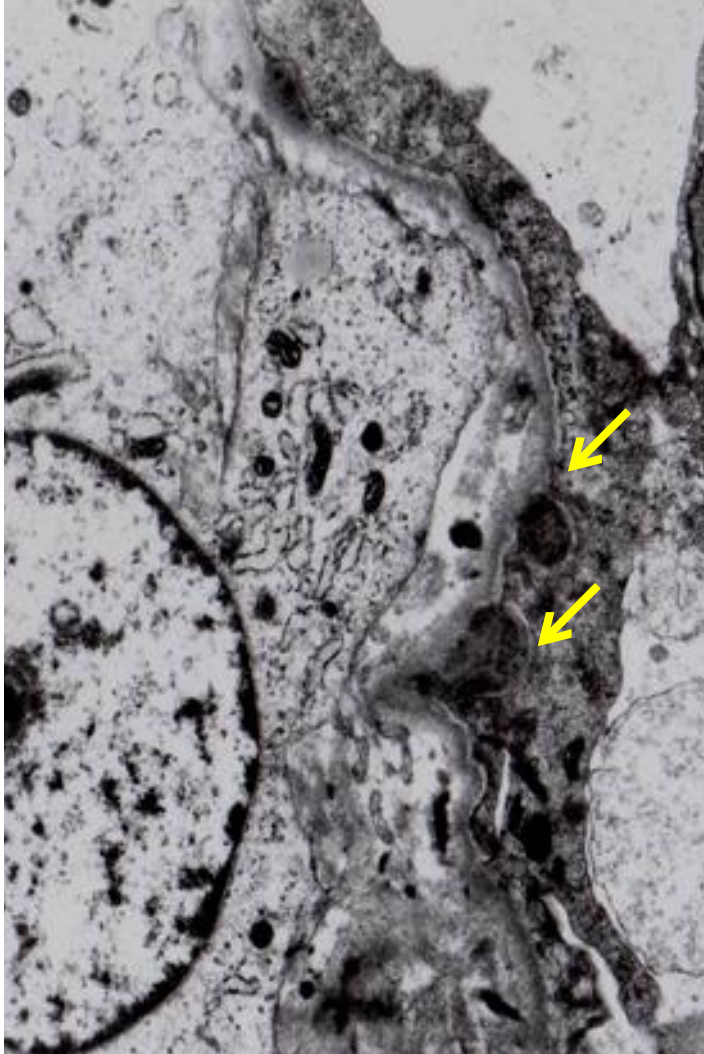
There is ***prominent acute tubular injury***

We have no clinical data, please exclude the reasons for ischemic ATN (shock kidney)

**IgA deposits** I considered to be a part of IgAN



## How we can diagnose appendicitis from a kidney biopsy and save somebody's life



Interpreter from Ukrainian

Several weeks abdominal pain,  
a week ago severe

Surgery: periappendical abscess



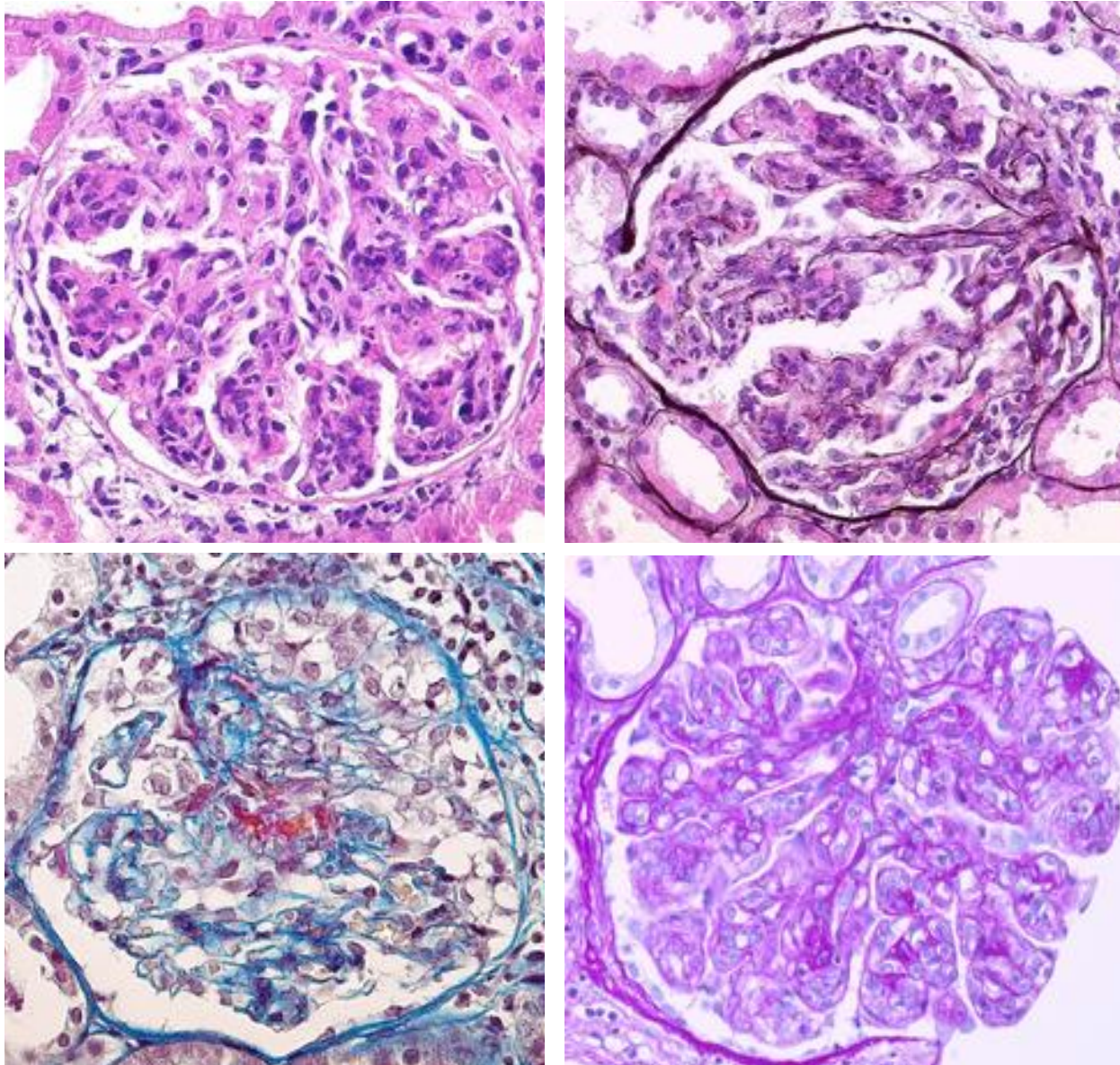
### Final dg.:

1. Prominent AKI (shock kidney) in patients with periappendical abscess
2. Parainfectious GN with dominant IgA deposits

# GN doprovázející infekční endokarditidu

Begonie:

DEJ SI POZOR !



## *Napodobí cokoli*

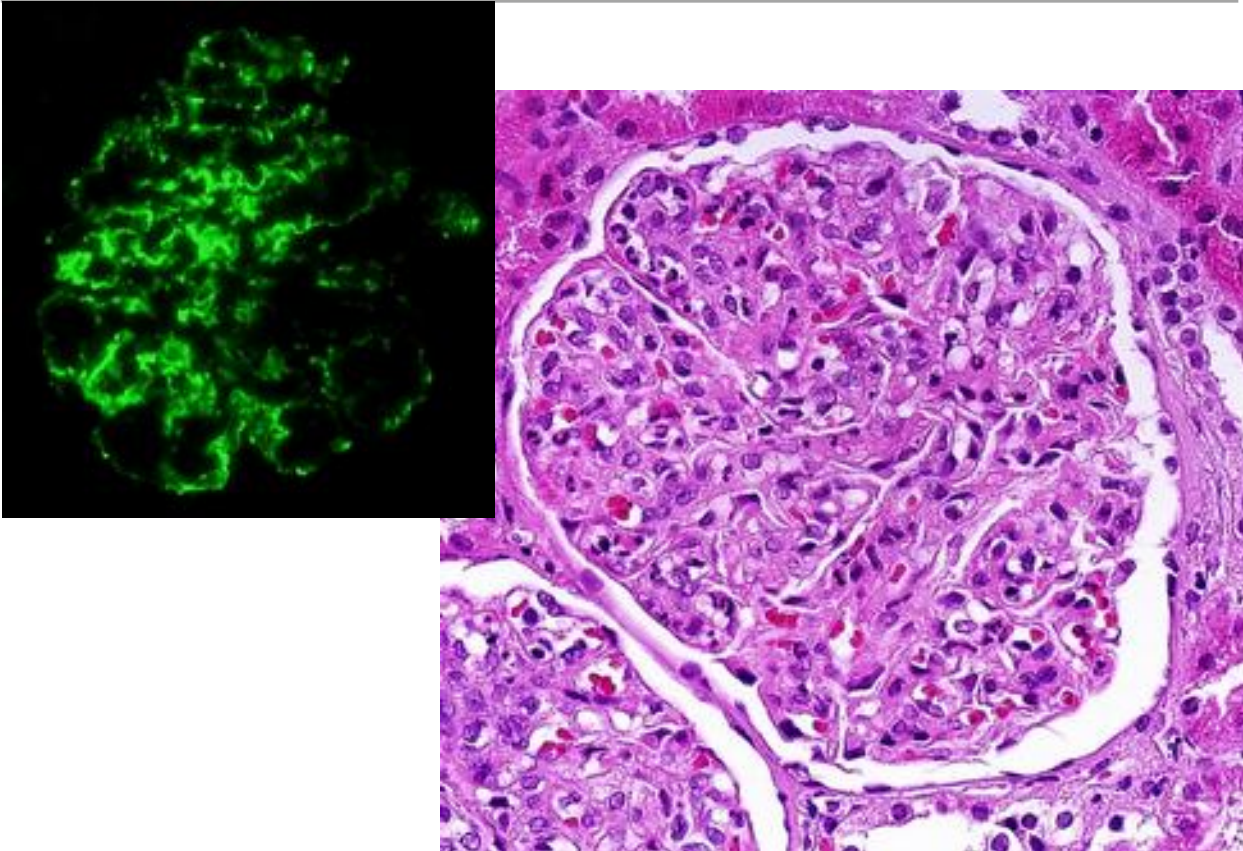
- Difúzní endokapilární GN
- Membranoproliferativní GN: jako C3GN, kryoglobulinemie
- IF variabilní C3 a IgG; nebo negativní
- Nekrózy a srpky (bez depozit): jako ANCA GN

Boils, C, Nasr S, Walker P at al. **Update on endocarditis-associated glomerulonephritis.** Kidney Int. 2015; 1241–1249.



## Případ č. 2.

IF: IgG (slabě IgA, IgM, současně komplement a I. řetězce)



- Muž 24 let
- 2 měsíce otoky do poloviny lýtek, teploty okolo 38°C
- HU, PU
- léčba: Augmentin, Nolicin ; subfebrilie
- Moduretic
- TK 180/90
- S-Cr: 105umol/l, CRP38, moč nevyšetřena

### *Klinická dg.:*

nefrotický syndrom,

mírná renální insuficience,

akutní GN, IgA GN? Zánět v rámci systémového onemocnění ?

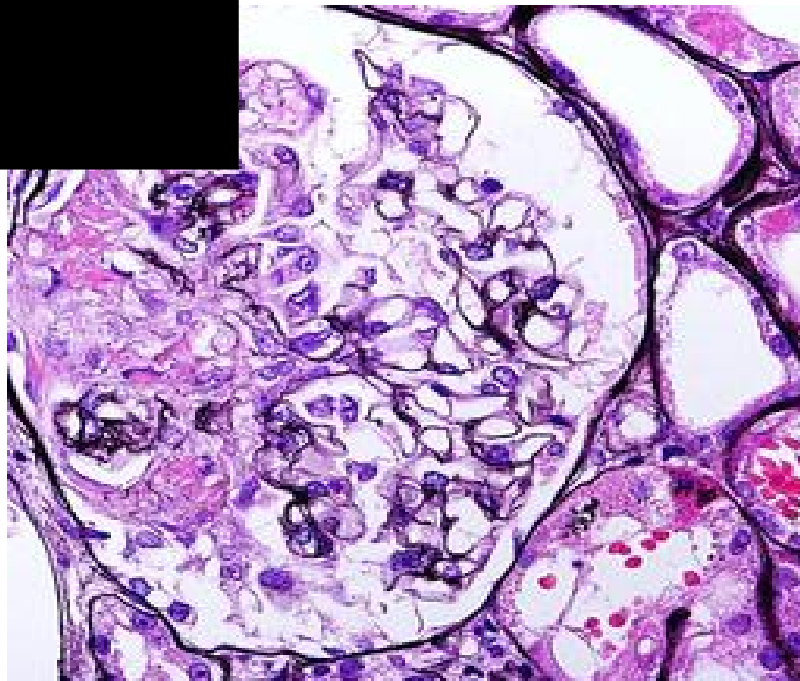
### **ZÁVĚR:**

difúzní proliferativní GN s téměř full house IF

(nutné doplnit klinické informace včetně protilátek a detekci infekcí, včetně endokarditidy)

# Případ č. 3.

IF: negativní



- Muž 31 let
- Smíšený moč. nález, PU 1,5g/den
- Teploty 39°C, bolest v krku, bez ATB
- Po týdnu znovu, masivně *Streptococcus*
- ATB (citlivost PNC, ERY, Klinda)
- Erytrocyturie, otoky DK
- Hospitalizace (3 týdny od začátku potíží)
- S-CR115umol/l

## ***Klinická dg.:***

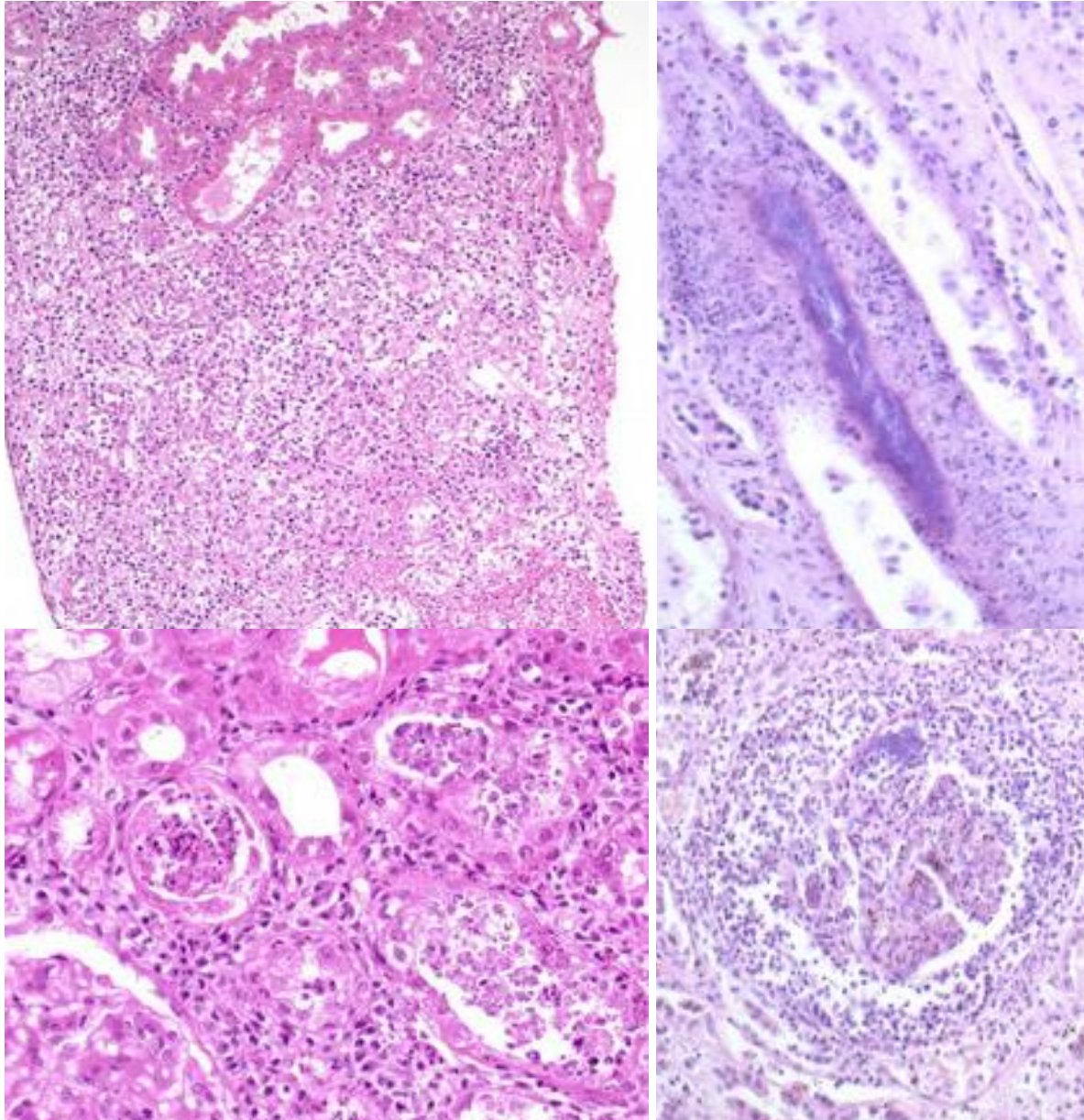
- Poststreptokoková GN
- Mírná pozitivita MPO ANCA (5,4)

## **ZÁVĚR:**

Nekrotizující GN s negativní IF.  
Nejde o klasickou postinfekční GN.



### 3. Záněť v ledvině vede k sepsi



**Urinary tract infection** (bacteriuria, cystitis, and pyelonephritis) is the most common infectious complication after KTx.

Symptoms usually are masked (IS and surgical denervation of the graft and ureter).

The first manifestation may even be sepsis.

#### **Morphology:**

- **Acute pyelonephritis** (bacterial invasion of the kidney)

- *retrograde infection*: *E. coli*

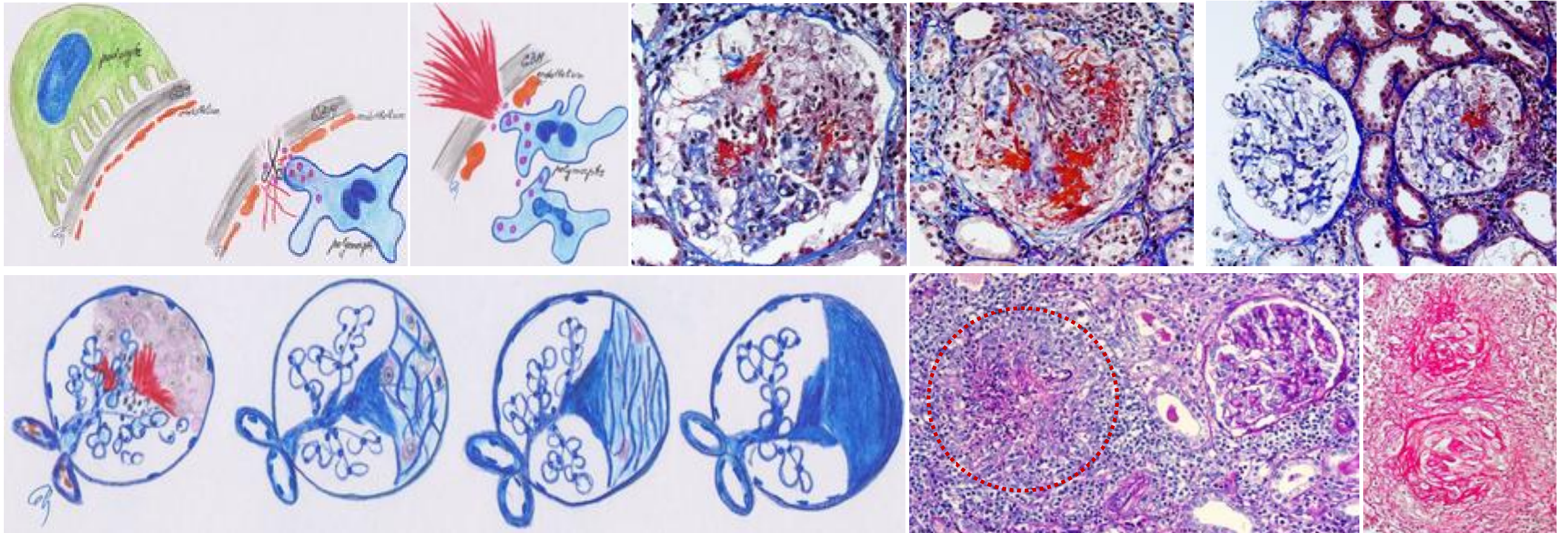
dilated tubules with clusters of neutrophils, sometimes micro-abscess formation

- *hematogenous infection in septicemia*: *Staphylococcus aureus*

**Emphysematous pyelonephritis** is a rare life-threatening complication (21% mortality rate, which is primarily attributable to severe sepsis) Gram-negative bacteria (*E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*)



## 4. Zánětlivá onemocnění napodobující sepsi ANCA pozitivní GN



- Velmi agresivní onemocnění



## Případ č. 3.

- Žena 71 let,
- 2010 adenoca tl. střevo, CHT, poslední kontrola 4/16, remise

NO:

- Začátkem 7/16 **zalehlé uši, oteklé oči, kašel: ATB bez efektu**
- PL: emergency, změna ATB: bez efektu, CRP: 190
- 15.8. hospitalizace, CRP 330, velmi slabá, stoupá horečka (zánět, pneumonie?)
- 17.8. CT hrudníku: **vícečetné konzolidace v obou plicních křídlech vs. zánět**, nelze vyloučit tumor

Epikríza: 7 dní hospitalizovaná na Klinice infekčních nemocí

- Dle CT: susp. tu plic; Bronchoskopie: kontaktní krvácení z plic
- **vs pneumonie se sepsí, selhání ledvin při sepsi**
- Punkce výpotku: bez nádoru

Mikrobiologie:

16.8. **HK negativní**, moč bez nálezu, legionella neg., strep. pneumonie neg.

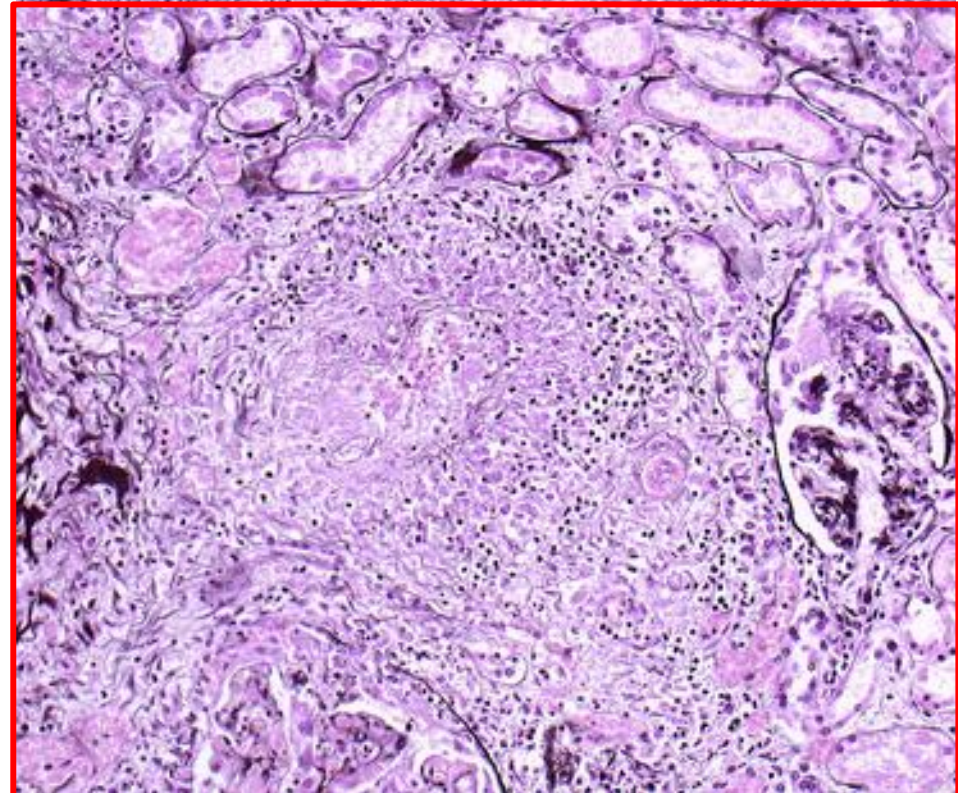
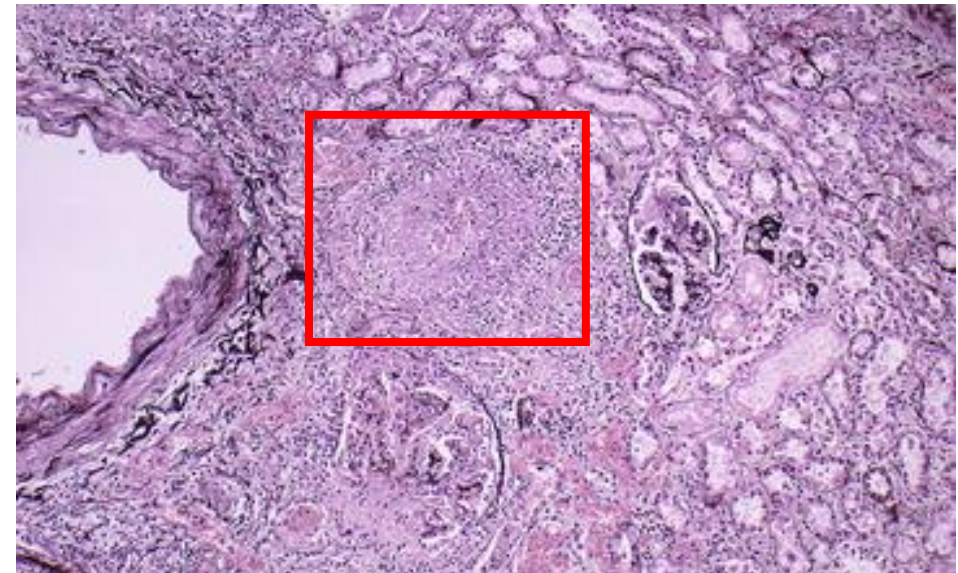
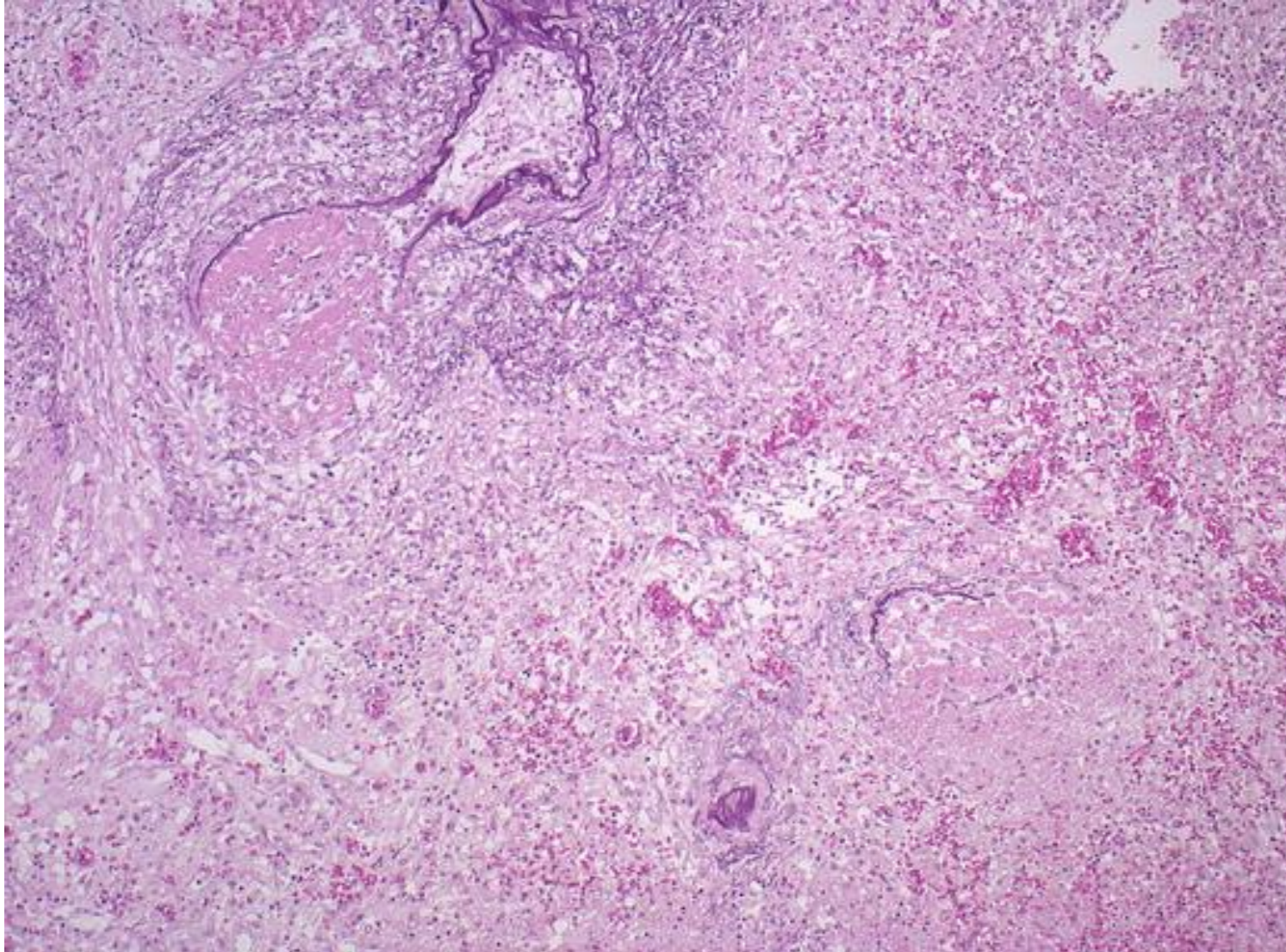
18.8. katetr bez bakter. nálezu, mykotická kultivace neg., výtěr z rány po portu neg,

23.8. Clostridium neg., moč: E. coli neg.

Exitus: 2.9. (za 2 měsíce od začátku příznaků)



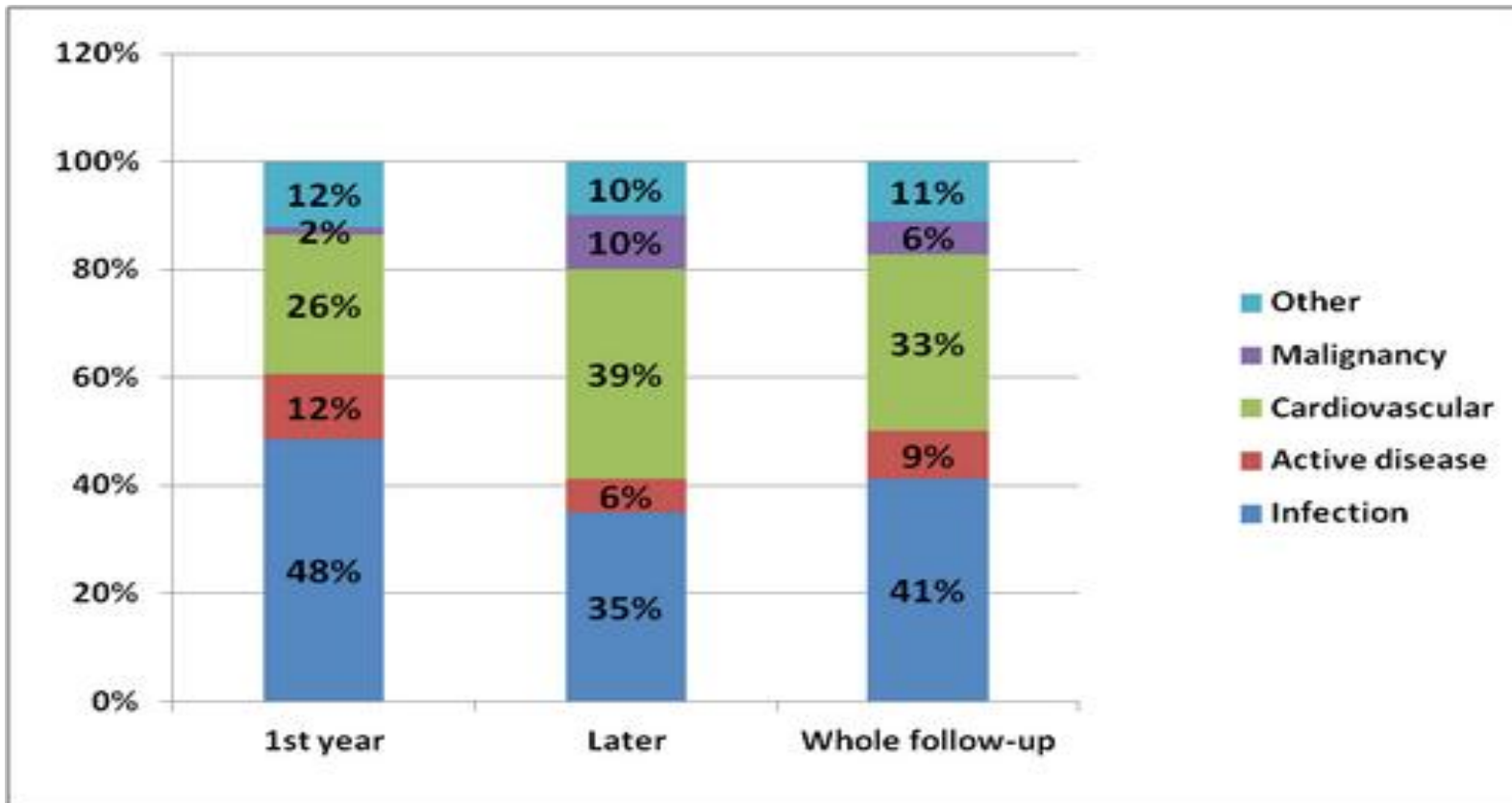
Případ č. 3  
cANCA pozitivní vaskulitida





## 5. Léčba

*některých agresivních GN zvyšuje riziko sepse: ANCA GN*  
**AAV causes of death**



2.9x increased risk of death due to cardiovascular cause, in patients aged 15-64 years:  
10x increased risk of mortality (all causes)

**Things are not as they seem...**

